



FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Pedro Miguel Quintal Fernandes Araújo Figueiredo
Relevância do Sugammadex em Pacientes
com Miastenia Gravis

Importance of Sugammadex in Patients with
Myasthenia Gravis

março, 2018

FMUP

Pedro Miguel Quintal Fernandes Araújo Figueiredo

Relevância do Sugammadex em Pacientes

com Miastenia Gravis

Importance of Sugammadex in Patients with

Myasthenia Gravis

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Anestesiologia

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor Luís Guimarães

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2018

Eu, Pedro Miguel André Fernando Araújo Figueiredo, abaixo assinado, nº mecanográfico 2102 07642, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 04/04/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Pedro Figueiredo

NOME

Pedro Miguel Avelal Fernandes Azeiteiro

NÚMERO DE ESTUDANTE

E-MAIL

202207642

pedrofigueiredo.000@gmail.com

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Anestesiologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Relevância do Sugamadex em Pacientes com Histeria Crónica

ORIENTADOR

Dr. Luis Alberto Guimarães Pereira

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 04/04/2018

Assinatura conforme cartão de identificação: Pedro Figueiredo

Relevância do Sugammadex em Pacientes com Miastenia Gravis

Importance of Sugammadex in Patients with Myasthenia Gravis

Pedro Figueiredo¹ (B.H.Sc), Luís Alberto Pereira^{1,2} (M.D., M.Sc. Ph.D.)

¹ Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

² Anestesiologia, Centro Hospitalar Hospital São João, Porto, Portugal

Autor Correspondente:

Pedro Miguel Quintal Fernandes Araújo Figueiredo

Rua André de Resende, 17

4465-569, Leça do Balio, Porto, Portugal

pedrofigueiredo.000@gmail.com

Relevância do Sugammadex em Pacientes com Miastenia Gravis

RESUMO

Introdução: A Miastenia Gravis é uma doença autoimune caracterizada por fraqueza muscular flutuante e é causada por uma reação de anticorpos contra componentes da membrana pós-sináptica na junção neuromuscular. O Sugammadex acrescentou uma nova opção na reversão do bloqueio neuromuscular nos pacientes submetidos a anestesia geral com recurso a relaxantes musculares. O objetivo deste estudo foi a realização de uma revisão narrativa sobre a eficácia do uso do Sugammadex na reversão do bloqueio neuromuscular em pacientes com Miastenia Gravis.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura alusiva ao tema, com recurso à base de dados de artigos científicos PubMed®, publicados até dia 28/02/2018. As palavras-chave incluídas na pesquisa foram: “Myasthenia Gravis”, “Anesthesia”, “Rocuronium”, “Sugammadex”.

Resultados: Os artigos mais relevantes foram selecionados com base na leitura do título e do resumo, perfazendo um total de 38 artigos. Foram incluídos 13 estudos na nossa revisão que englobaram 159 doentes.

Discussão: A reversão do bloqueio neuromuscular pode ser obtida com o fármaco Sugammadex que, rapidamente, anula os efeitos dos relaxantes musculares esteroides não despolarizantes. Nos estudos analisados este fármaco reverteu na totalidade o bloqueio neuromuscular e permitiu uma recuperação rápida da função muscular normal.

Conclusão: O Sugammadex, em combinação com a monitorização neuromuscular, tem uma grande eficácia na reversão do bloqueio neuromuscular induzido por relaxantes musculares não despolarizantes esteroides em pacientes com Miastenia Gravis.

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia Gravis is an autoimmune disease characterized by a fluctuating muscular weakness and it's caused by a reaction of antibodies against components of the postsynaptic membrane in the neuromuscular junction, mainly acetylcholine receptors. Sugammadex added a new option in the reversal of neuromuscular blockade in patients undergoing general anesthesia with muscle relaxants. The purpose of this study was to conduct a narrative review on the efficacy of the use of Sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade in patients with MG.

Materials and Methods: A review of literature on the subject was made using the PubMed® scientific articles database published until 02/28/2018. The keywords used were: "Myasthenia Gravis", "Anesthesia", "Rocuronium", "Sugammadex".

Results: The most relevant articles were selected based on the reading of the title and the abstract for a total of 38 articles. We included 13 studies in our review which included a total of 159 patients.

Discussion: Reversal of neuromuscular blockade can be achieved with the drug Sugammadex, which rapidly nullifies the effects of non-depolarizing steroid muscle relaxants. In the reviewed studies this drug managed to fully revert the neuromuscular blockade and afford a quick recovery of the normal muscular function.

Conclusion: Sugammadex arranged with neuromuscular monitoring can play a key role in the reversal of the neuromuscular blockade induced by non-depolarizing steroid neuromuscular blockers and has been shown to be effective in reversing these drugs in patients with Myasthenia Gravis.

Introdução

A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune caracterizada por fraqueza muscular flutuante, cuja incidência varia entre 1.7 e 21.3 habitantes por milhão e a prevalência varia entre 15 e 179 por milhão de habitantes.¹

Na junção neuromuscular a acetilcolina é libertada da membrana pré-sináptica e difunde-se através da fenda sináptica até se ligar ao recetor de acetilcolina (AChR) da membrana pós-sináptica. Nesta membrana existem também recetores tirosina cinase músculo-específicos (MuSK) que têm um papel crucial na estabilidade dos AChR.² Na fenda sináptica existe acetilcolinesterase, uma enzima responsável pela degradação de acetilcolina permitindo, assim, um controlo rigoroso da contração muscular.

Nos pacientes com MG há um defeito na capacidade de transmissão do impulso nervoso devido à resposta autoimune existente contra componentes da membrana pós-sináptica dos músculos estriados esqueléticos. Na maioria dos pacientes, o AChR é o alvo desta resposta autoimune (80-85%).^{3,4} Em aproximadamente 5% dos pacientes é o MuSK.⁵ Recentemente foi ainda identificado o *lipoprotein-related protein 4* (LRP4) como um novo alvo de anticorpos numa pequena percentagem de pacientes com MG sem anticorpos quer contra AChR quer contra MuSK.⁴ A ligação de anticorpos ao AChR ativa o complemento. Esta ativação vai aumentar a interiorização e degradação do AChR resultando numa diminuição do mesmo na membrana pós-sináptica.⁶ A maioria de pacientes com anticorpos contra o AChR apresenta anomalias no timo com hiperplasia (60-70%) e timoma (10-12%).⁷ Ao contrário dos pacientes com anticorpos contra o AChR os pacientes com anticorpos contra o MuSK não manifestam patologias no timo.⁸ Este processo autoimune causa fraqueza e fadiga generalizada. A severidade da doença pode variar desde sintomas oculares discretos a fraqueza muscular generalizada com sintomas

bulbares e insuficiência respiratória.⁶ O paciente miastênico está em risco de desenvolver dois tipos de crises: a crise miastênica e a crise colinérgica. A crise miastênica é uma exacerbação da doença com diminuição da força muscular e insuficiência respiratória e pode ser resultado de uma infecção respiratória, stress emocional ou de um procedimento cirúrgico.⁹ Nestas crises devem ser administradas doses adicionais de inibidores da acetilcolinesterase e, caso não haja uma melhoria, imunoglobulinas intravenosas, plasmáfereze e intubação endotraqueal. A crise colinérgica ocorre quando o paciente está sobremedicado com inibidores da acetilcolinesterase e pode manifestar-se por sialorreia, hipersudorese, dores abdominais, urgência urinária, bradicardia, fasciculações musculares ou fraqueza muscular. O tratamento consiste na administração de atropina, cessação dos inibidores da acetilcolinesterase e tratamento de suporte.³

Os relaxantes musculares são frequentemente utilizados na anestesia de pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos. Podem ser divididos em relaxantes musculares despolarizantes (succinilcolina) e não-despolarizantes (esteroides e benzilisoquinolinas).¹⁰ Devido ao número reduzido de AChR, os pacientes com MG apresentam reações menos previsíveis aos relaxantes musculares (despolarizantes e não-despolarizantes). Relativamente aos relaxantes musculares despolarizantes, estes apresentam uma reação anormal devido à baixa concentração de acetilcolinesterase no plasma causada pela terapia com inibidores da acetilcolinesterase. Esta diminuição faz com que a inativação da succinilcolina seja menos eficaz colocando os pacientes em risco de manter um bloqueio muscular prolongado. Os pacientes que não são medicados com estes inibidores mostram uma relativa resistência ao fármaco uma vez que não existem recetores de acetilcolina normais suficientes para provocar despolarização. Por

outro lado, os relaxantes musculares não-despolarizantes são demasiado eficazes devido ao reduzido número de recetores de acetilcolina.^{11,12}

Embora os relaxantes musculares não-despolarizantes tenham muito poucos efeitos adversos durante a anestesia, o prolongamento residual do bloqueio muscular no período pós-operatório, também conhecido por bloqueio neuromuscular residual pós-operatório (BNRP), é um problema de que os anestesiológicos estão bem cientes. O BNRP pode levar a insuficiência respiratória, deterioração da função das vias aéreas superiores, risco aumentado de aspiração e, consequentemente, risco aumentado de complicações pulmonares pós-operatórias.¹³ No âmbito de diminuir o risco de o paciente desenvolver um BNRP é importante monitorizar a junção neuromuscular.¹⁴ Existem, habitualmente, três hipóteses para evitar o BNRP e as suas complicações: (1) não usar relaxantes musculares, (2) esperar até que o relaxante muscular seja completamente metabolizado e que a função muscular tenha recuperado totalmente ou (3) antagonizar o efeito do relaxante muscular com um inibidor da acetilcolinesterase.

Relativamente aos inibidores de acetilcolinesterase, ao inibir a metabolização da acetilcolina a sua quantidade no plasma vai aumentar, tornando mais fácil a competição com os relaxantes musculares pela ligação ao recetor de acetilcolina na junção neuromuscular, acelerando, assim, a recuperação da força muscular pré-operatória.¹⁵ Existe, contudo, uma limitação relativa à eficácia desta classe de fármacos na reversão do bloqueio muscular profundo. A velocidade de recuperação da função neuromuscular é imprevisível e existe um efeito teto quando a inibição da acetilcolinesterase está perto de 100%.¹⁶ O uso crónico de inibidores de acetilcolinesterase nestes pacientes, como a piridostigmina, pode interferir com a resposta e eficácia dos relaxantes musculares e dos seus antagonistas.¹⁷

No entanto, o aparecimento do Sugammadex acrescentou uma nova estratégia para reverter o bloqueio neuromuscular. O Sugammadex é uma γ -ciclodextrina modificada e constitui o primeiro encapsulador de relaxantes musculares aminoesteróides. Embora tenha sido elaborada especificamente para capturar o relaxante muscular rocurónio, este agente é capaz de capturar outros relaxantes musculares, como o vecurónio e o pancurónio, apresentando menor eficácia.^{18,19} Não existe afinidade para outras classes de relaxantes musculares como a succinilcolina ou benzilisoquinolinas.

A reversão do bloqueio muscular provocado pelo rocurónio/vecurónio é baseado num encapsulamento molecular 1:1. Quando o Sugammadex é administrado por via intravenosa (compartimento central) liga-se imediatamente ao rocurónio livre intravascular. Isto cria um gradiente de concentração que faz com que o rocurónio se desloque do compartimento periférico (incluindo o compartimento onde atua, a junção neuromuscular) para o compartimento central. O resultado é uma rápida recuperação da transmissão neuromuscular e função muscular. É por isto compreensível que uma dose maior de Sugammadex seja mais eficaz a diminuir a concentração de rocurónio livre quando comparada com uma dose inferior.¹⁹ O Sugammadex é quimicamente inerte, não tem interações conhecidas com recetores e não influencia a atividade enzimática, não interfere com canais iónicos de alta voltagem e não influencia a biossíntese.²⁰

O complexo rocurónio/vecurónio – Sugammadex é muito estável independentemente do pH e da temperatura. O tempo de semivida é aproximadamente 100-150 minutos. Não é metabolizado no corpo e tem uma excreção renal de quase 100% com um clearance de 75-120 ml/min, o que equivale à taxa de filtração glomerular normal.²¹

Devido às suas propriedades únicas e potencialidades clínicas nos doentes com MG, propusemo-nos a realizar uma revisão narrativa sobre a eficácia do uso do Sugammadex na reversão do bloqueio neuromuscular em pacientes com MG.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura sobre a relevância do Sugammadex na anestesia dos pacientes com MG. Recorreu-se à base de dados da Medline e a estratégia de pesquisa utilizada foi: “*Myasthenia Gravis*” AND “*Anesthesia*”, “*Myasthenia Gravis*” AND “*Rocuronium*”, “*Myasthenia Gravis*” AND “*Sugammadex*”. Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos publicados na língua inglesa, estudos realizados em humanos e estudos publicados nos últimos 10 anos, ou seja, entre 28/02/2008 e 28/02/2018.

Os artigos incluídos foram analisados quanto ao controlo do bloqueio muscular em pacientes com MG e incluíam eficácia, relaxante muscular utilizado, dados de monitorização e tempo necessário para a reversão do bloqueio muscular com o uso de Sugammadex. O nível de bloqueio muscular foi definido da seguinte maneira: bloqueio neuromuscular intenso quando não há resposta quer ao *post-tetanic count* (PTC) quer ao *train-of-four* (TOF); bloqueio neuromuscular profundo quando há resposta ao PTC mas não há resposta ao TOF; e bloqueio muscular moderado quando há reaparição de resposta muscular após TOF. A recuperação da função muscular foi definida com um rácio de TOF maior que 0.9 ou 90% do TOF aquando da administração do relaxante muscular.

Resultados

Foram identificados 591 estudos após a pesquisa bibliográfica. Destes estudos, após leitura do título e do *abstract*, selecionamos 38 estudos para análise integral. Na Fig. 1 é apresentado o fluxograma que resume este processo de seleção.

A tabela 1 resume as principais características e os resultados dos 13 estudos incluídos. Desses estudos, 3 são series de casos e 10 são casos clínicos, e no total englobaram 159 pacientes com MG.

Nos casos clínicos estudados os tempos de recuperação do TOF pré-operatório foram ligeiramente mais longos nos pacientes com um bloqueio neuromuscular profundo. Não houve uma diferença estaticamente significativa no tempo de recuperação entre bloqueios induzidos por rocurônio ou vecurônio. O bloqueio neuromuscular foi revertido nos primeiros 240 segundos (4 minutos) em 158 dos pacientes, um dos pacientes demorou 268 segundos para recuperar o TOF pré-operatório. Os pacientes apresentaram um rácio TOF pré-operatório que variou entre 0.45 – 1.0 e, após a administração do relaxante muscular, o rácio TOF variou entre 0 – 0.19 e o PTC variou entre 0 e 1. Após a administração de Sugammadex para reverter o bloqueio neuromuscular todos os pacientes recuperaram o rácio TOF pré-operatório.

Discussão

Os pacientes com MG são um desafio para o anestesiológista pela grande variabilidade na sensibilidade a relaxantes musculares quer despolarizantes quer não despolarizantes.²² Esta doença requer uma atenção especial por parte do anestesiológista nas cirurgias eletivas e ainda mais nas cirurgias de emergência. A necessidade corrente do uso de relaxantes musculares na anestesia para diversos tipos de procedimentos colide com o objetivo da recuperação da força

muscular pré-operatória nestes pacientes, pois existe uma elevada variabilidade de respostas face aos vários relaxantes musculares. Assim, subsiste o risco de existir um BNRP e, consequentemente, complicações pós-operatórias.¹⁴

O uso de relaxantes musculares não despolarizantes como o rocurónio e vecurónio têm sido recomendados, em doses entre 10 a 5 vezes menores relativamente às doses habituais, para uso anestésico em pacientes miasténicos.^{22,23} O ED₉₅ para o vecurónio em pacientes com MG é 56% do habitual. Embora o ED₉₅ do rocurónio nestes pacientes não seja conhecido, este fármaco deve ser administrado em doses menores do que o habitual para a população saudável.^{17,24}

A recuperação muscular instantânea é muito mais lenta em pacientes miasténicos quando comparada com a população geral sendo, por isso, fulcral a monitorização da função muscular e a reversão do bloqueio muscular farmacologicamente.¹⁷ A reversão do bloqueio neuromuscular restaura a função muscular pré-operatória e diminui as mortalidades associadas ao BNRP.

A reversão do bloqueio muscular em pacientes com MG que fazem medicação com inibidores da acetilcolinesterase é complexa por grande variabilidade quer na resposta quer no efeito.²² Como referido anteriormente, pacientes que estão medicados com inibidores de acetilcolinesterase cronicamente podem já ter uma inibição ótima da enzima fazendo com que a reversão do bloqueio neuromuscular não despolarizante com esses fármacos não seja possível. Doses adicionais de inibidores da colinesterase podem até levar a uma crise colinérgica, caracterizada por fraqueza muscular, bradicardia, secreções e motilidade intestinal aumentadas.^{17,22} Em alguns pacientes com MG o bloqueio muscular induzido por rocurónio pode ser revertido com inibidores da acetilcolinesterase, como neostigmina ou piridostigmina. No entanto, os inibidores da acetilcolinesterase possuem um grande número de efeitos adversos indesejáveis (como bradicardia, broncoconstrição, sialorreia, cólicas abdominais, náuseas e

vômitos). Estes efeitos podem ser contrariados pela administração de antagonistas muscarínicos (atropina ou glicopirrônio). Contudo, estes fármacos também têm efeitos adversos (visão turva, xerostomia e taquicardia). Por fim, os inibidores da acetilcolinesterase podem não ter capacidade para reverter bloqueios musculares profundos devido ao seu mecanismo de ação.^{25,26}

Os dados relativos ao TOF pré-operatório e pós-operatório encontrados nestes estudos indicam que a reversão com Sugammadex, quando usada na dose recomendada, foi completa e levou a uma rápida recuperação da função muscular normal. Num dos casos, a reversão do bloqueio neuromuscular moderado com Sugammadex foi conseguida com uma dose inferior ao recomendado, e o tempo de recuperação foi de 168 segundos.²⁷

Na maioria dos casos em que a avaliação do bloqueio muscular foi quantitativa, foi administrado Sugammadex numa dose de 2.0 ou 4.0 mg/kg⁻¹ para bloqueios neuromusculares moderados ou profundos, respetivamente. Nestes pacientes não houve sinais de bloqueio neuromuscular residual pós-operatório. Isso significa que as doses recomendadas de Sugammadex 2.0 ou 4.0 mg/kg⁻¹ produziram tempos de recuperação similares em todos os pacientes miasténicos registados nos casos clínicos cuja informação está disponível.

Os pacientes com MG podem ser submetidos a qualquer tipo de cirurgia e necessitam de uma avaliação pré-operatória. Esta avaliação deve incluir avaliação da função respiratória e bulbar. Uma capacidade vital forçada diminuída e uma má função bulbar são fortes indicadores de que será necessária ventilação mecânica pós-operatória.²⁸ A otimização do função neuromuscular pré-operatória é crucial e, por isso, a terapia com inibidores de acetilcolinesterase deve ser continuada no peri-operatório.^{17,22} O rácio de TOF em pacientes com MG imediatamente antes da administração é, frequentemente, inferior a 0.9 ou 90% como resultado quer do desenvolvimento da própria doença quer da descontinuação da piridostigmina.¹⁴ A

descontinuação da terapia com inibidores de acetilcolinesterase combinada com a anestesia geral, incluído o uso de relaxantes musculares, pode levar à fraqueza dos músculos faríngeos, obstrução da via aérea e redução da resposta ventilatória fisiológica à hipercapnia.²⁸ Este fenómeno pode ser explicado, parcialmente, pelos efeitos persistentes quer dos agentes hipnóticos quer dos relaxantes musculares. A eficácia e a velocidade com que o Sugammadex é capaz de reverter o bloqueio neuromuscular é fundamental na redução destes riscos em pacientes com MG.

A associação da utilização de Sugammadex, para reversão do bloqueio neuromuscular, com a continuação da terapêutica de inibidores da acetilcolinesterase parece ser ideal para manter uma função neuromuscular ótima nos pacientes miasténicos. Para além disso, convém salientar que a monitorização da função neuromuscular tem um papel fulcral no controlo da função neuromuscular no período peri-operatório e mostra ser uma ferramenta imprescindível na prevenção de BNRP.

Conclusão

O Sugammadex, em combinação com a monitorização neuromuscular, mostrou ter uma grande eficácia na reversão do bloqueio neuromuscular induzido por relaxantes musculares não despolarizantes aminoesteróides, como rocurónio ou vecurónio, em pacientes com MG tendo reduzido muito o risco de um BNRP.

Referências

1. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology*. 2010;10:46.
2. Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle & nerve*. 2006;33(4):445-461.
3. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2012;56(1):17-22.
4. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *Journal of autoimmunity*. 2014;48-49:143-148.
5. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature medicine*. 2001;7(3):365-368.
6. Arora Y, Li Y. Overview of myasthenia gravis. *Hospital practice (1995)*. 2013;41(4):40-50.
7. Drachman DB. Myasthenia gravis. *The New England journal of medicine*. 1994;330(25):1797-1810.
8. Leite MI, Strobel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of neurology*. 2005;57(3):444-448.
9. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *European journal of neurology*. 1998;5(2):137-142.

10. Blobner M. [Short acting muscle relaxants: is neuromuscular monitoring still necessary?]. *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* : AINS. 2009;44(5):348-354; quiz 356, 378.
11. Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose-response study. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. 1990;37(3):301-306.
12. Wainwright AP, Brodrick PM. Suxamethonium in myasthenia gravis. *Anaesthesia*. 1987;42(9):950-957.
13. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesia and analgesia*. 2008;107(1):130-137.
14. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 2000;93(2):346-350.
15. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology? *Anesthesia and analgesia*. 2007;104(3):477-478.
16. Bartkowski RR. Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesthesia and analgesia*. 1987;66(7):594-598.
17. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. A new approach to anesthesia management in myasthenia gravis: reversal of neuromuscular blockade by sugammadex. *Revista espanola de anestesiologia y reanimacion*. 2010;57(3):181-184.

18. Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *Journal of critical care*. 2009;24(1):29-35.
19. Akha AS, Rosa J, 3rd, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiology clinics*. 2010;28(4):691-708.
20. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia and analgesia*. 2007;104(3):575-581.
21. Peeters P, Passier P, Smeets J, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharmaceutics & drug disposition*. 2011;32(3):159-167.
22. Tripathi M, Kaushik S, Dubey P. The effect of use of pyridostigmine and requirement of vecuronium in patients with myasthenia gravis. *Journal of postgraduate medicine*. 2003;49(4):311-314; discussion 314-315.
23. Petrun AM, Mekis D, Kamenik M. Successful use of rocuronium and sugammadex in a patient with myasthenia. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(10):917-918.
24. Briggs ED, Kirsch JR. Anesthetic implications of neuromuscular disease. *Journal of anesthesia*. 2003;17(3):177-185.
25. Saarnivaara L, Simola M. Effects of four anticholinesterase-anticholinergic combinations and tracheal extubation on QTc interval of the ECG, heart rate and arterial pressure. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1998;42(4):460-463.
26. Baurain MJ, Hoton F, D'Hollander AA, Cantraine FR. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by

- rocuronium, vecuronium, atracurium and pancuronium? *British journal of anaesthesia*. 1996;77(4):496-499.
27. Jakubiak J, Gaszynski T, Gaszynski W. Neuromuscular block reversal with sugammadex in a morbidly obese patient with myasthenia gravis. *Anaesthesiology intensive therapy*. 2012;44(1):28-30.
28. Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. *Seminars in neurology*. 2004;24(1):83-94.
29. Vymazal T, Krecmerova M, Bicek V, Lischke R. Feasibility of full and rapid neuromuscular blockade recovery with sugammadex in myasthenia gravis patients undergoing surgery - a series of 117 cases. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:1593-1596.
30. Sungur Ulke Z, Yavru A, Camci E, Ozkan B, Toker A, Senturk M. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2013;57(6):745-748.
31. de Boer HD, Shields MO, Booij LH. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in patients with myasthenia gravis: a case series of 21 patients and review of the literature. *European journal of anaesthesiology*. 2014;31(12):715-721.
32. Nakamori E, Nitahara K, Sugi Y, Katori K, Matsuzaki A, Higa K. [Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex in a patient with myasthenia gravis]. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2013;62(8):972-974.
33. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, Kitamura H, Muto R, Mitono H. [Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of

- rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex]. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2012;61(8):855-858.
34. Garcia V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *International journal of obstetric anesthesia*. 2012;21(3):286-287.
35. Komasa N, Noma H, Sugi T, Sukenaga N, Kakiuchi H. [Effective reversal of muscle relaxation by rocuronium using sugammadex in a patient with myasthenia gravis undergoing laparoscopic cholecystectomy]. *Masui The Japanese journal of anesthesiology*. 2011;60(4):476-479.
36. Argiriadou H, Anastasiadis K, Thomaidou E, Vasilakos D. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex in an obese myasthenic patient undergoing thymectomy. *Journal of anesthesia*. 2011;25(2):316-317.
37. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesia*. 2010;65(6):653.
38. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*. 2010;65(3):302-305.

Figuras e Tabelas

Figura 1

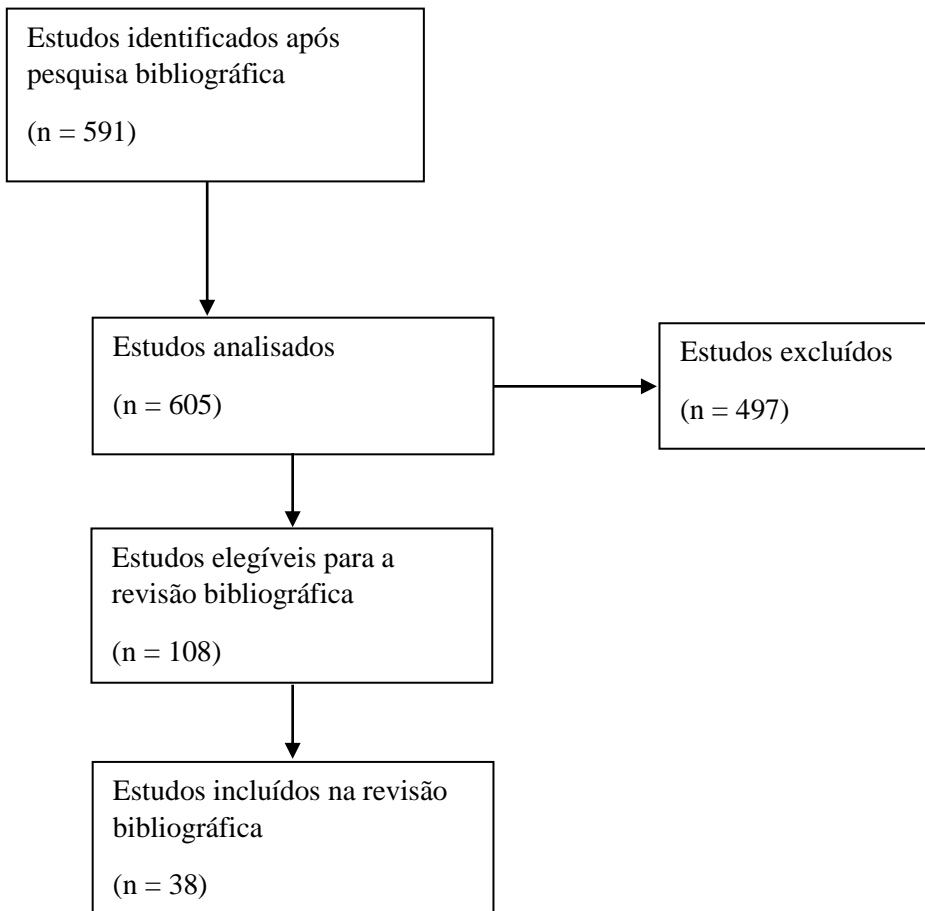


Tabela 1 – Principais características e resultados dos estudos incluídos.

Estudo	Ano	País	Nº Pacientes	Relaxante Muscular Administrado	Nível de Bloqueio	Tempo Médio para recuperação do TOF em segundos (min-max)
Vymazal et al. ²⁹	2015	República Checa	117	Rocurónio	N/A	117s (105-127)
Ulke et al. ³⁰	2013	Turquia	10	Rocurónio	Moderado	111s (35-240)
Boer et al. ³¹	2014	Holanda	21	Rocurónio (13) Vecurónio (8)	Moderado (12)	79.7s (30-268)
					Profundo (9)	165s (105-240)
Nakamori et al. ³²	2013	Japão	1	Rocurónio	Moderado	102s
Takeda et al. ³³	2012	Japão	1	Rocurónio	Moderado	120s
Garcia et al. ³⁴	2012	Holanda	1	Rocurónio	Profundo	240s
Jakubiak et al. ²⁷	2012	Polónia	1	Rocurónio	Moderado	168s
Komasawa et al. ³⁵	2011	Japão	1	Rocurónio	Moderado	30s
Argiriadou et al. ³⁶	2011	Japão	1	Rocurónio	Moderado	<180s
de Boer et al. ³⁷	2010	Inglaterra	2	Rocurónio	Profundo	162s e 135s
Petrún et al. ²³	2010	Inglaterra	1	Rocurónio	Moderado	240s
de Boer et al. ¹⁷	2010	Espanha	1	Rocurónio	Profundo	167s
Unterbuchner et al. ³⁸	2010	Inglaterra	1	Rocurónio	Moderado	210s

*N/A – Não analisado/ referido; s – segundos.



Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2016, 30 dezembro 2016

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A Acta Médica Portuguesa não cobra quaisquer taxas

relativamente ao processamento ou à submissão de artigos.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em 2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#online> Submissions.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International

Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o "Formulário de Autoria" com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright* (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/AMP_template-Declaracao-Responsabilidade-Autoral.doc).

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção "Agradecimentos".

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o carregamento na plataforma electrónica de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref. _____)

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s)

Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito (modelo disponível em http://www.actamedicaportuguesa.com/info/consentimento_informado_do_doente.doc).

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá no prazo máximo de vinte dias, carregar na plataforma electrónica da Acta Médica Portuguesa uma versão revista do artigo, com as alterações inseridas destacadas com cor diferente, bem como um novo Documento Suplementar respondendo a todas as questões colocadas.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes

da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação

fast-track, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria

deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Referências.

A linha de autoria deste tipo de artigos não deverá exceder quatro autores. Outros contributos poderão ser reconhecidos no final do texto, sob o parágrafo "Agradecimentos".

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 referências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma

experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 dpi de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

Quaisquer tabelas submetidas que sejam mais longas/largas do que duas páginas A4 serão publicadas como Apêndice ao artigo.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpi* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpi*s de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 *dpi*. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis.¹⁴”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.⁵⁻⁹

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.^{12,15,18}

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação;Volume: páginas.

nas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1.CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9].Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors), disponível em <http://www.ICMJE.org>.